

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月15日 (15.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/85156 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/05, 31/122, 9/06, 9/107, 7/00, 7/40, A61P 37/08, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 17/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03863

(22) 国際出願日: 2001年5月9日 (09.05.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-135568 2000年5月9日 (09.05.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 鍾淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 藤井健志 (FUJII, Kenji) [JP/JP]; 〒651-1202 兵庫県神戸市北区花山中尾台2丁目5番11号 Hyogo (JP). 川辺泰三 (KAWABE, Taizo) [JP/JP]; 〒676-0082 兵庫県高砂市曾根町2399-6 Hyogo (JP). 細江和典 (HOSOE, Kazunori) [JP/JP]; 〒676-0025 兵庫県高砂市西畠3丁目8番17号 Hyogo (JP). 日高隆義 (HIDAKA, Takayoshi) [JP/JP]; 〒655-0006 兵庫県神戸市垂水区本多聞2丁目21番8号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 安富康男, 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目4番20号 中央ビル Osaka (JP).

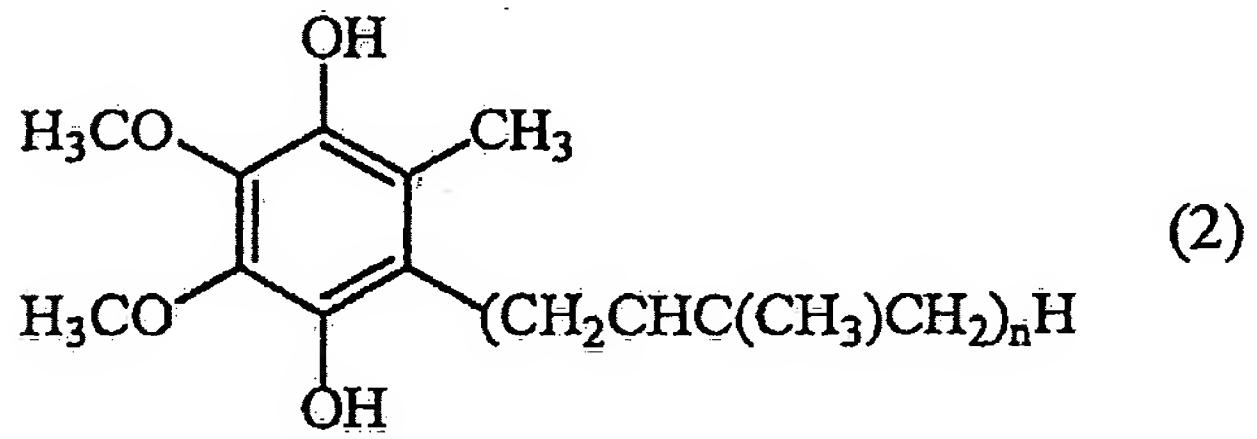
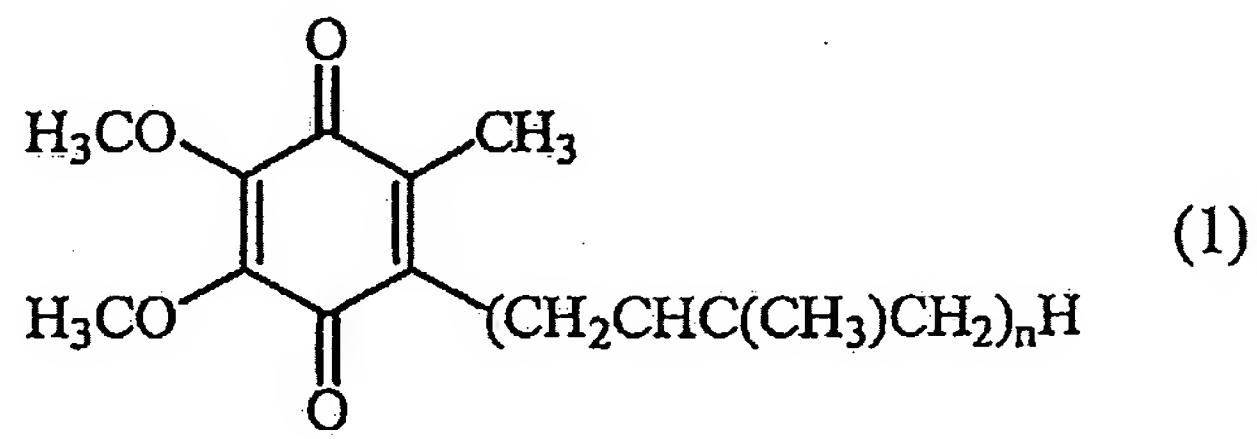
(81) 指定国(国内): AU, CA, CN, JP, KR, RU, US.

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[続葉有]

(54) Title: DERMAL COMPOSITIONS CONTAINING COENZYME Q AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 極酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物



(57) Abstract: Dermal compositions containing as the active ingredient oxidized coenzyme Q represented by the following formula (1) wherein n is an integer of from 1 to 12; and/or reduced coenzyme Q represented by the following formula (2) wherein n is an integer of from 1 to 12; wherein the total content of the above oxidized coenzyme Q and the above reduced coenzyme Q amounts to 0.01 to 99% by weight based on the total composition. Compositions for treating skin diseases, cosmetic compositions, skin health care compositions and bathing compositions each comprising the above-described dermal compositions. A method of treating skin diseases which comprises applying the above-described dermal compositions to patients with skin diseases; or a method of treating skin diseases which comprises applying to patients with skin diseases the above-described dermal compositions simultaneously with remedies for skin diseases other than the above oxidized coenzyme Q represented by the formula (1) and the above reduced coenzyme Q represented by the formula (2).

[続葉有]

WO 01/85156 A1

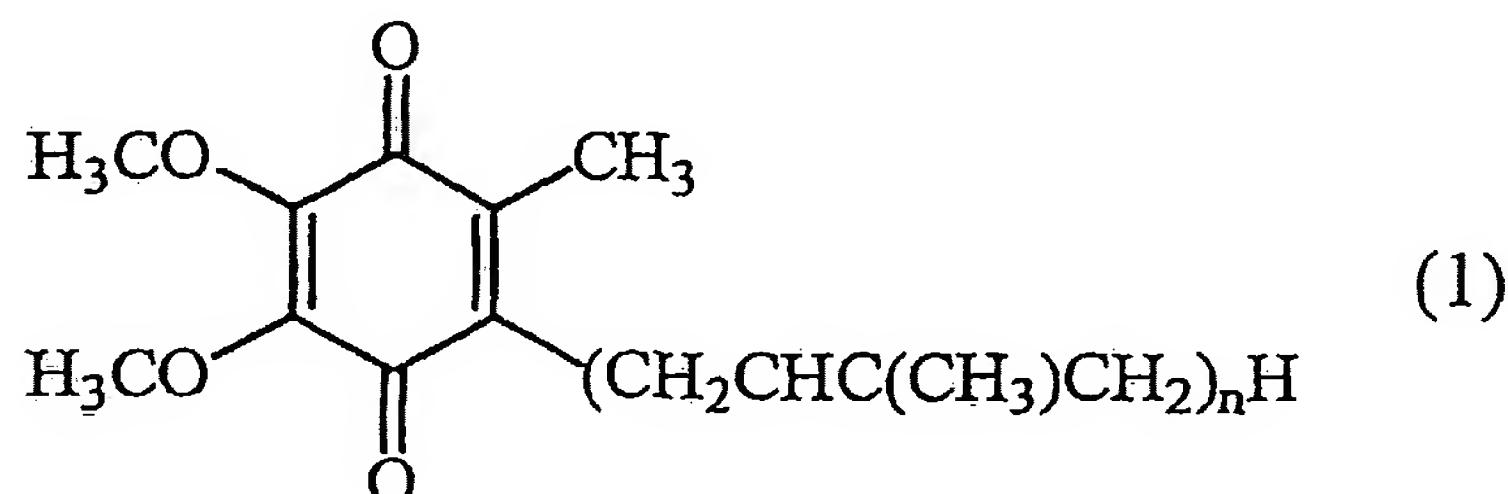


添付公開書類:
— 国際調査報告書

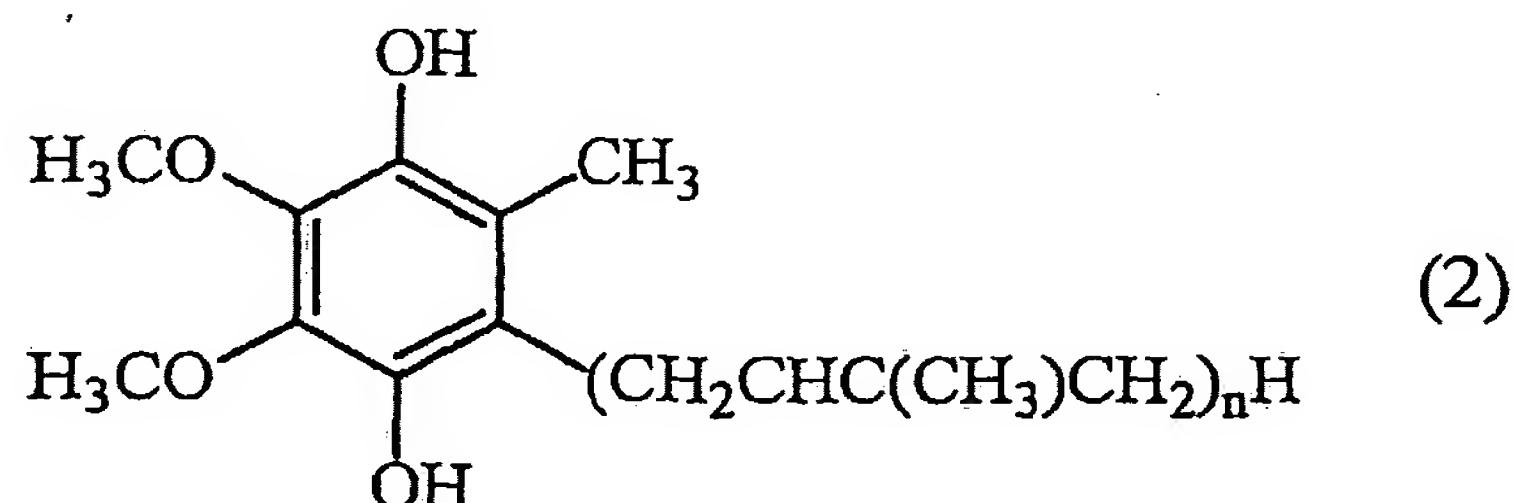
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記式(1)



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Q、及び／又は、下記式(2)



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物であつて、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.01から99重量%である皮膚用組成物を提供する。

また、上記皮膚用組成物からなる皮膚疾患治療用組成物、化粧用組成物、皮膚のヘルスケア用組成物及び入浴剤組成物を提供する。

さらに、上記皮膚疾患治療用組成物を、皮膚疾患を患う患者に適用する、皮膚疾患の治療方法、又は、上記皮膚疾患治療用組成物と、式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療薬を、皮膚疾患を患う患者に、並行して適用する、皮膚疾患の治療方法を提供する。

明細書

補酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物

技術分野

5 本発明は、補酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物、特に、皮膚疾患治療用組成物、化粧用組成物、皮膚のヘルスケア用組成物及び入浴剤組成物、並びに、この皮膚用組成物を用いる皮膚疾患の治療方法に関する。

背景技術

10 補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布し、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として存在する生理学的必須成分である。補酵素Qは、生体内において酸化と還元を繰り返すことで、電子伝達系における伝達成分としての機能を担っているほか、還元型補酵素Qは抗酸化物質であることが知られている。ヒトを始めとする多くの動物、あるいは魚や鳥では、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ補酵素Q₁₀が主成分であり、また、この補酵素Q₁₀は生体内においては通常40～90%程度が還元型で存在していることが知られている。

15

補酵素Qの実際上の用途としては、例えば、酸化型補酵素Q₁₀は鬱血性心不全薬として用いられており、医薬用途以外でもビタミン類と同様に、栄養剤、栄養補助剤などとして広く利用されている。しかし、還元型補酵素Q₁₀は実際の使用には供されていない。

特表平9-501925号公報には、補酵素Q₁₀として酸化型補酵素Q₁₀（ユビキノン）あるいは還元型補酵素Q₁₀（ユビキノール）を含む皮膚用剤が開示されている。しかし、この文献では、数多く挙げられている構成成分の例示の1つとして開示されているに過ぎず、特にユビキノールについては実際の使用例は示されていない。また、これらの補酵素Q₁₀を含有する皮膚用剤は、アトピー性皮膚炎に対して有効であると記載されているが、これも多くの皮膚疾患の一例として記載されているに過ぎず、実施例もないことから実際の効果については

明らかでない。

我々は特開平10-109933号公報において、還元型補酵素Q₁₀と酸化型補酵素Q₁₀を混合することにより、酸化型補酵素Q₁₀単独に比較して経口吸収性が向上することを開示しているが、経口以外の投与経路での吸収性に対する
5 還元型補酵素Qの効果、更にはアトピー性皮膚炎に対する有効性については全く不明であった。

皮膚疾患は、患者の生活に対して肉体的にはもちろん精神的にも多大な影響を与えてることが問題となっている。その中でも特にアトピー性皮膚炎は難治性の皮膚疾患として患者数も多く、また、近年では成人のアトピー性皮膚炎患者が
10 増加し、社会生活を営む上での大きな問題となっている。

アトピー性皮膚炎の治療薬としては、一般にステロイド薬が知られているが、副作用が強いこと、あるいはリバウンド現象がみられることから使用を制限される例も少なくなく、アトピー性皮膚炎を完治するのに充分な薬剤ではない。更にステロイド薬が無効な場合は、事実上、治療薬がないという状況であり、民間療
15 法による被害も社会問題となっている。

近年、免疫抑制剤であるタクロリスムがアトピー性皮膚炎治療薬として認められたが、副作用の懸念が大きく幼児に対する使用が認められておらず、安心して用いられる薬剤とは言い難い。

このような状況のもと、アトピー性皮膚炎に対して安心して使用できる薬剤は
20 強く求められている。

発明の要約

本発明は、補酵素Q、特に補酵素Q₁₀を有効成分とする皮膚用組成物を提供し、皮膚疾患、特にアトピー性皮膚炎に対して安全で有効性の高い治療薬を提供
25 することを目的とするものである。

本発明者らは上記課題を解決すべく研究した結果、酸化型補酵素Q₁₀のアトピー性皮膚炎に対する効果を調べた結果、優れた治療効果を発揮することを見出した。更に、驚くべきことにステロイド薬あるいはタクロリスムなどの既存薬と

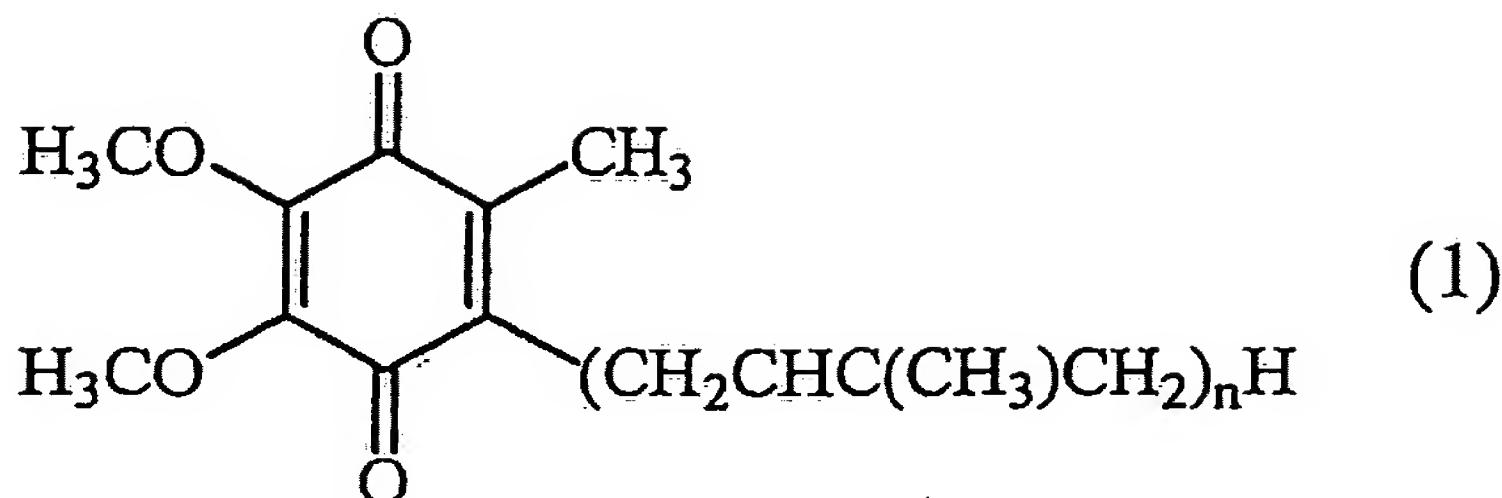
酸化型補酵素Q₁₀を併用することにより相乗作用が得られ、既存薬単独に比較して強い効果が得られることを見出した。

更に、我々は、還元型補酵素Q₁₀を含有する皮膚用剤を作製し、皮膚吸収性試験を実施したところ、補酵素Q₁₀として還元型補酵素Q₁₀を一定の割合で含有する組成物を皮膚に塗布することで、酸化型補酵素Q₁₀のみを含有する組成物と比較して明らかに高い皮膚吸収性が得られ、皮膚中の補酵素Q₁₀量をより多く増加できることを見出した。更に驚くべき事に、還元型補酵素Q₁₀を含有する組成物を塗布することにより、抗酸化作用の活性本体である還元型補酵素Q₁₀の皮膚での含量を、酸化型補酵素Q₁₀のみの塗布に比較して、著しく増加させられることを見出した。従来、酸化型補酵素Q₁₀を投与すれば、生体中で還元され還元型になることによって抗酸化活性を示しうると考えられてきたが、我々の研究の結果、酸化型補酵素Q₁₀の皮膚中での還元は非常に緩やかにしか進行せず、還元型補酵素Q₁₀を含有する組成物の塗布には及ばないことが明らかになった。強い抗酸化活性を示す還元型補酵素Q₁₀の皮膚中含量を増加させることで、酸化型補酵素Q₁₀のみの塗布に比較して、より強いスキンケア活性が期待できる。

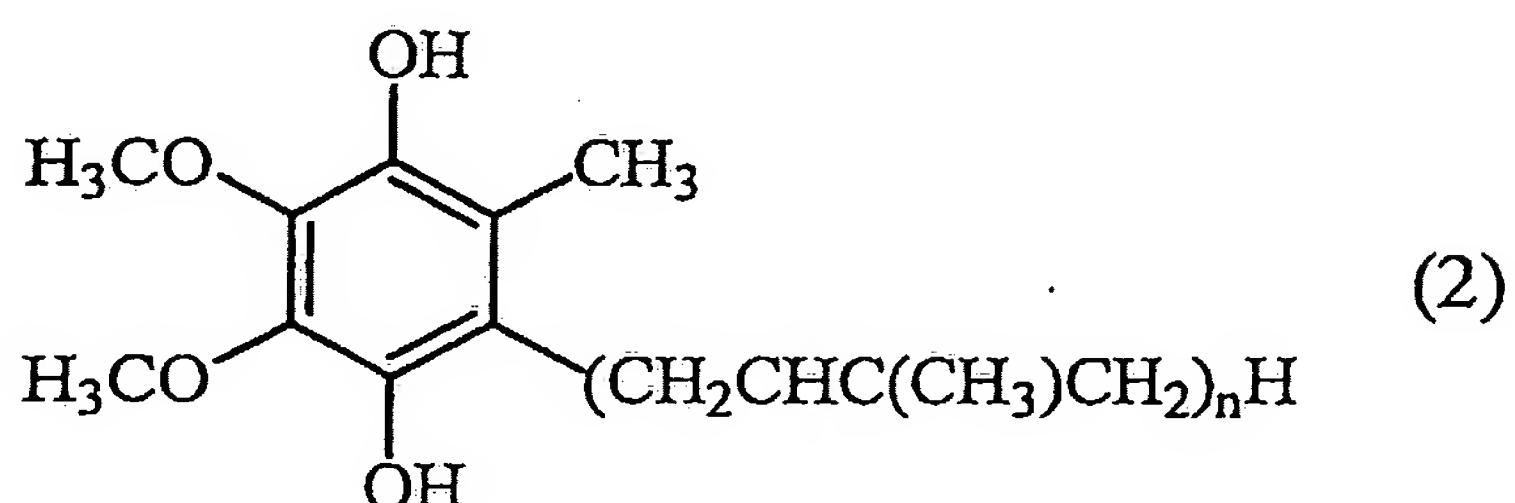
また、還元型補酵素Q₁₀を含有する軟膏についてもアトピー性皮膚炎に対する有効性を評価した。その結果、還元型補酵素Q₁₀軟膏単独でもプレドニソロンと同等の強い治療効果があることを見出した。また、還元型補酵素Q₁₀軟膏とステロイド薬あるいはタクロリスムの併用により、より強い治療効果を見出すに至った。

更に、我々は、これら補酵素Q₁₀を主成分とする皮膚用剤に皮膚の修復力の促進効果があることを見出した。これは、補酵素Q₁₀が禰瘡を始めとする皮膚疾患にも有効であることを示している。

すなわち、本発明は、下記式（1）



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Q、及び／又は、下記式(2)



15 (式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物であって、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.01から99重量%である皮膚用組成物である。

また本発明は、上記皮膚用組成物からなる皮膚疾患治療用組成物、化粧用組成物、皮膚のヘルスケア用組成物及び入浴剤組成物である。

さらに本発明は、上記皮膚疾患治療用組成物を、皮膚疾患を患う患者に適用する、皮膚疾患の治療方法、又は、上記皮膚疾患治療用組成物と、式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療薬を、皮膚疾患を患う患者に、並行して適用する、皮膚疾患の治療方法である。

以下に本発明を詳述する。

発明の詳細な開示

25 上記式(1)で表される化合物は酸化型補酵素Qであり、上記式(2)で表される化合物は還元型補酵素Qである。

酸化型補酵素Qおよび還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得る

ことができる。あるいは、上記の方法によって得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の酸化型補酵素Q区分あるいは還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することもできる。酸化型補酵素Qを得る場合には、公知の方法により得ることができる。還元型補酵素Qを得る場合には、必要に応じて上記補酵素Q 5 に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオニ酸ナトリウム（ハイドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても還元型補酵素Qを得ることができる。

10 本発明の組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素Qと、市販あるいは公知の方法で得られる酸化型補酵素Qとを、混合あるいは別々に適当な基剤に溶解させることにより得ることができる。あるいは、上述した補酵素Qの製造工程で得られる還元型補酵素Qと酸化型補酵素Qの混合物をそのまま基剤に溶解してもよい。基剤としては、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、化粧品などに通常用いられている基剤が使用できる。

15 本発明の組成物においては、組成物全量のうち酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qがしめる合計割合（酸化型補酵素Qのみが含まれる場合には、組成物全量のうち酸化型補酵素Qが占める割合であり、還元型補酵素Qのみが含まれる場合には、組成物全量のうち還元型補酵素Qが占める割合である）が0.01～99重量%である。好ましくは0.1～95重量%、より好ましくは0.5～50重量%、さらに好ましくは1～30重量%である。

20 また、経皮吸収性の観点から、酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qの合計量のうち還元型補酵素Qの割合が20重量%以上含有するのが好ましく、より好ましくは40重量%以上含有することである。しかしながら、還元型補酵素Qを含まず、酸化型補酵素Qのみを含む組成物も好ましく用いることができる。また、酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qの合計量のうち還元型補酵素Qの割合が95重量%以下であることが好ましい。

本発明で使用できる酸化型補酵素Q及び還元型補酵素Qは、前記式(1)および式(2)で表されるように、側鎖の繰り返し単位(式中n)が1~12のものを使用することができるが、なかでも側鎖繰り返し単位が10のもの、すなわち酸化型補酵素Q₁₀及び還元型補酵素Q₁₀が特に好適に使用できる。

5 上記皮膚用組成物、皮膚疾患治療用組成物、化粧用組成物、皮膚のヘルスケア用組成物及び入浴剤組成物は、人に適用するためのものであってもよいし、ペット、家畜及び/又は鳥、特に、犬及び/又は猫に適用するものであってもよい。

本発明の皮膚用組成物の剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、適当な基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させてクリーム状、ペースト状、ジェリーチーク状、ゲル状、乳液状又は液状の形状になされたもの(軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、スプレー剤など)、基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(パップ剤など)、粘着剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(プラスター剤、テープ剤など)などが挙げられる。

15 本発明の皮膚用組成物は皮膚疾患治療用組成物として使用することができる。適用できる皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、蕁瘡、創傷、火傷、乾癬、かぶれ、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、貨幣状湿疹、主婦湿疹、日光皮膚炎、皮膚搔痒症、痒疹、薬疹、扁平苔癬、毛孔性紅色粒糠症、ジベル薔薇色粒糠症、紅斑症、紅皮症、創傷、水虫および皮膚潰瘍などが挙げられるが、20 これらに限定されるわけではない。

本発明の皮膚用組成物を皮膚疾患用組成物として使用する場合には、上記組成物は、さらに、抗酸化作用を示す物質、例えば、スーパーオキサイドディスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンパーオキシダーゼ、ビタミンE、ビタミンC、グルタチオン、グルタチオン還元酵素、多価不飽和脂肪酸などを含むことができる。また、皮膚を活性化する成分、例えば、コラーゲン、ヒアルロン酸、ムチン、セラミド、スクワレン、スクワランなど、あるいは、経皮吸収促進剤を含むことができる。

さらに、酸化型補酵素Q及び還元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療成分を含んで

もよい。このような成分としては、皮膚科の治療に通常使用されるような薬剤を挙げることができ、例えば、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗菌物質、抗真菌剤、消毒剤など、更に、上に示したような抗酸化物質あるいは皮膚の活性化成分を挙げることができる。

5 本発明の皮膚疾患治療用組成物が特にアトピー性皮膚炎の治療を目的とする場合には、さらに、酸化型補酵素Q及び還元型補酵素Q以外のアトピー性皮膚炎治療薬を含むことができる。このようなアトピー性皮膚炎治療薬としては、アトピー性皮膚炎治療に通常使用されるような薬剤であればよく、例えば、ステロイド剤、更に詳しくは吉草酸酢酸プレドニゾロン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、プロピオニ酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、プロピオニ酸デキサメタゾン、ジプロピオニ酸ベタメタゾン、ジフルプロドナート、フルオシノニド、ハルシノニド、ブデソニド、酪酸プロピオニ酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオニ酸ベクロメタゾン、フルオシノロナセトニド、トリアムシノロナセトニド、ピバル酸フルメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオニ酸アルクロメタゾン、デキサメタゾン、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾン、あるいは、ステロイド剤以外の薬剤、例えば、タクロリスム、抗ヒスタミン剤などの成分を含むことができる。

20 本発明の皮膚用組成物は、化粧用組成物又は皮膚のヘルスケア用組成物として用いることができる。具体的な用途としては、洗顔料、アイクリーム、アイシャドウ、クリーム、乳液、化粧水、香水、おしろい、化粧油、練香水、パウダー、パック、ひげそり用クリーム、ひげそり用ローション、日焼けオイル、日焼け止めオイル、日焼けローション、日焼け止めローション、爪クリーム、美爪エナメル、浴用化粧品、ほお紅、マスカラ、口紅、リップクリーム、アイライナー、デオドラント剤、オーデコロンなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

この場合、上記組成物中に、従来から化粧用または皮膚のヘルスケア用組成物に使用されている化粧品補助剤を含んでもよく、例えば、保存剤、殺菌剤、香料、

発泡性抑制剤、着色剤、着色作用を持つ顔料、増粘剤、界面活性剤、乳化剤、柔軟剤、増湿剤及び／又は保湿剤、脂肪、油、ワックス、あるいは、アルコール、ポリオール、ポリマー、気泡安定剤、電解質、有機溶剤またはシリコン誘導体等の成分を挙げることができる。

5 本発明の皮膚用組成物は、入浴剤組成物としても使用することができる。ここで入浴剤組成物とは、入浴時に水又は湯のなかに溶かすことにより用いる組成物のことをいう。本発明の入浴剤組成物としては、従来、入浴剤の成分として用いられてきた添加剤、その他の成分を含むことができる。

10 図面の簡単な説明

図1は、皮膚中の補酵素Q₁₀濃度と試料中の還元型補酵素Q₁₀含有量の関係を示すグラフである。縦軸は皮膚中の総補酵素Q₁₀濃度を示す。横軸は塗布した試料の補酵素Q₁₀中の還元型補酵素Q₁₀の含有量を表す。各棒は平均±標準偏差 (n = 4 ~ 5) を表す。

15

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び製剤例を揚げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例および製剤例のみに限定されるものではない。

20 (実施例1)

(1) 検体試料1の調製

0. 1 g の還元型補酵素Q₁₀ (約5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む)を50°C水浴上で融解させた後、同様に溶解させたポリエチレングリコール1500 (PEG 1500) を添加して10mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、室温にて固化させ軟膏状組成物を得た。

(2) 比較試料1の調製

0. 1 g の酸化型補酵素Q₁₀を50°C水浴上で融解させた後、PEG 1500を添加して10mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、室温にて固化

させ軟膏状組成物を得た。

(3) 経皮吸収試験

試料として、検体試料1および比較試料1を使用した。試験は、飽食条件下で飼育した雄のヘアレスラット(体重250～300g)を用いて行った。エーテルにて軽く麻酔をかけたヘアレスラットの背部に、0.1gの検体試料1あるいは比較試料1、および対照としてPEG1500をそれぞれ3cm四方の範囲内に塗布した。塗布3時間、8時間および24時間後に、ラットを安樂死させ塗布部を十分洗浄後、皮膚を採取した。皮膚中の補酵素Q₁₀量は皮膚をホモジナイトした後、プロパノールで抽出し、固相カラムを用いて濃縮した後、高速液体クロマトグラフィーによって定量した。皮膚中の総補酵素Q₁₀量を表1に示した。数値は平均値±標準偏差である。

表1

	皮膚中の補酵素Q ₁₀ 濃度 (μ g/g)		
	3 hr	8 hr	24 hr
対照 (PEG1500)	1.51 ± 0.38	1.35 ± 0.39	1.62 ± 0.50
酸化型補酵素Q ₁₀	8.32 ± 1.35 (100)	7.87 ± 1.75 (100)	7.63 ± 2.69 (100)
還元型補酵素Q ₁₀ ^{#1}	13.72 ± 0.70 (165***)	17.96 ± 4.85 (228*)	15.68 ± 3.95 (206*)

平均値±SD、n=3～8

*: p < 0.05, **: p < 0.001, Student t-testの片側検定

#1: 但し、約5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む

上記の如く、還元型補酵素Q₁₀を95%含有する補酵素Q₁₀は酸化型補酵素

Q_{10} を100%含有するものに比較して、皮膚中の補酵素 Q_{10} 量を増加させるために極めて有効であることが明らかになった。

前述の皮膚をホモジナイドし、ヘキサンで抽出、乾固した後、エタノールに溶5解し、高速液体クロマトグラフィーと電気化学的検出器によって皮膚中還元型補酵素 Q_{10} の割合を定量した。皮膚中還元型補酵素 Q_{10} 量を表2に示した。数値は平均値±標準偏差である。

表2

10

	皮膚中の還元型補酵素 Q_{10} 濃度 (μ g/g)		
	3 hr	8 hr	24 hr
対照 (PEG 1500)	1.11 ± 0.26	0.84 ± 0.23	1.13 ± 0.39
酸化型補酵素 Q_{10}	3.02 ± 1.22 (100)	4.99 ± 2.12 (100)	5.44 ± 2.36 (100)
還元型補酵素 Q_{10} ^{#1}	12.55 ± 0.51 (414***)	15.84 ± 4.56 (317**)	12.99 ± 4.81 (239*)

平均値±SD、n=3~8

*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, Student t-test の片側検定

#1: 但し、約5%の酸化型補酵素 Q_{10} を含む

15

上記の如く、還元型補酵素 Q_{10} を95%含有する補酵素 Q_{10} は酸化型補酵素 Q_{10} を100%含有するものに比較して、皮膚中の還元型補酵素 Q_{10} 量を増加させるために極めて有効であることが明らかになった。皮膚中の還元型補酵素 Q_{10} 量は、酸化型補酵素 Q_{10} の塗布によっても皮膚中での還元により徐々に増加20するがその速度は決して速いものではなく、皮膚中還元型補酵素 Q_{10} 量は酸化

型補酵素Q₁₀塗布後24時間でも、還元型補酵素Q₁₀塗布後3時間の半分以下の量でしかない。

(実施例2)

5 (1) 検体試料2の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が80：20である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

(2) 検体試料3の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が60：40である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

(3) 検体試料4の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が40：60である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

(4) 検体試料5の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が20：80である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

(5) 皮膚吸収性試験

試験試料として検体試料2、検体試料3、検体試料4、検体試料5及び比較試料1を使用し、上記実施例1と同様にして行った。

試験結果を図1に示した。なお、図1中、縦軸は、塗布3時間後の皮膚中の総補酵素Q₁₀量および還元型補酵素Q₁₀量であり、横軸は、塗布した試料中の総補酵素Q₁₀に対する還元型補酵素Q₁₀の含有量（重量%）であり、各棒は平均値である。

図1より明らかなように、還元型補酵素Q₁₀が20重量%の組成物では、酸化型補酵素Q₁₀単独からなる組成物に比較して皮膚中還元型補酵素Q₁₀濃度の有意な増加が認められた。更に、還元型補酵素Q₁₀を40重量%含有する組成物では、20重量%の組成物に比較して更に高い濃度が認められた。この結果より、本発明の組成物は還元型補酵素Q₁₀を20重量%以上含むことにより酸化

型補酵素Q₁₀のみを含有するものや、還元型補酵素Q₁₀の含有量が補酵素Q₁₀全量の20重量%以下であるものに比較して、明らかに皮膚中還元型補酵素Q₁₀量を増加できることが判った。

5 (実施例3)

アトピー性皮膚炎モデルマウス (NCマウス) に対する治療効果1

平澤等の方法を用いて評価した (応用薬理、Vol. 59、No. 6、p 123-134、2000)。酸化型補酵素Q₁₀軟膏および還元型補酵素Q₁₀軟膏 (但し、補酵素Q₁₀中に5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む) のアトピー性皮膚炎モデルマウス (NCマウス) における治療効果を調べた。各群7匹のNCマウスにハプテンを用いて、皮膚炎を感作、誘発 (週1回) した。3回目の感作時より被験化合物による治療を実施した。補酵素Q₁₀軟膏 (1%) は連日0.1gを塗布し、陽性対照のプレドニゾロン軟膏は2日に1回塗布した。プレドニゾロン軟膏と補酵素Q₁₀軟膏の併用群では、各軟膏を交互に塗布した。治療効果は、1. 搓痒症、2. 発赤・出血、3. 浮腫、4. 擦傷・組織欠損、5. 痂皮形成・乾燥の5項目について、3段階の評点 (0: 無症状、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度) をつけて評価した。表3に塗布開始15日目における皮膚炎スコアの試験開始時との差を示した。値は平均値±標準偏差である。

表 3

試験群	皮膚炎スコアの増加
対照群	4.4 ± 1.18 (100)
1 %酸化型補酵素Q ₁₀ 軟膏	3.3 ± 2.14 (75)
1 %還元型補酵素Q ₁₀ 軟膏*	3.1 ± 2.04 (70)
プレドニゾロン軟膏 (P)	2.1 ± 1.35 (48)
プレドニゾロン軟膏 (P)	2.1 ± 1.35 (100)
P + 1 %酸化型補酵素Q ₁₀ 軟膏	1.1 ± 1.07 (52)
P + 1 %還元型補酵素Q ₁₀ 軟膏*	-1.3 ± 1.98 (-)

平均値 ± S.D.、n = 7

* 但し補酵素Q₁₀中に約5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む

5

スコアの値が大きいほど試験中の皮膚炎の増悪の程度が大きいことを示しているが、酸化型および還元型補酵素Q₁₀軟膏群は対照薬であるプレドニゾロン軟膏と同様に対照群に比較して明らかな皮膚炎の増悪抑制効果を示した。また、プレドニゾロンとの併用群では、プレドニゾロン単独群に比較して、より強い治療効果を示し、特に還元型補酵素Q₁₀軟膏は、試験開始時のスコアよりも低くなり、皮膚炎の治癒能力があることを示している。このように補酵素Qを主成分とする軟膏がアトピー性皮膚炎に対して実際に有効性を示すことは、今までに全く知られていなかったことである。更に、ステロイド剤と併用することで更に強い効果を示すことは、全く予期できないことであった。

15

(実施例4)

アトピー性皮膚炎モデルマウス (NCマウス) に対する治療効果 2

実施例3と同様の試験を用いて、高濃度補酵素Q₁₀軟膏 (10%) 単独効果およびアトピー性皮膚炎治療剤であるプロトピック軟膏 (タクロリスム) と低濃度補酵素Q₁₀軟膏 (1%) の併用効果を調べた。単独評価群では被験薬を連日

塗布し、併用評価群ではプロトピック軟膏は0.1gを週1回塗布し、週6日は低濃度補酵素Q₁₀軟膏を0.1g塗布した。対照であるプロトピック軟膏の単独群では、週6回は軟膏基剤を塗布した。また、陽性対照としてプレドニゾロン軟膏を隔日で塗布した。塗布開始後15日目の結果を表4に示した。数値は平均5値±標準偏差である。

表4

試験群	皮膚炎スコアの増加
対照群	4.1±0.90 (100)
10%酸化型補酵素Q ₁₀ 軟膏	4.0±1.53 (98)
10%還元型補酵素Q ₁₀ 軟膏*	2.9±1.21 (71)
プレドニゾロン軟膏	2.7±2.14 (66)
プロトピック軟膏 (P)	5.4±1.90 (100)
P + 1%酸化型補酵素Q ₁₀ 軟膏	3.7±1.80 (69)
P + 1%還元型補酵素Q ₁₀ 軟膏*	3.0±1.73 (56)

平均値±S.D.、n=7

10 * 但し補酵素Q₁₀中に約5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む

高濃度還元型補酵素Q₁₀軟膏は、陽性対照のプレドニゾロン軟膏と同程度の治療効果を示し、単独でも強い治療効果を示すことが示された。一方、プロトピック軟膏単独群は、塗布回数が少ないとによるのか有効性を示さなかったが、15 低濃度補酵素Q₁₀軟膏と併用することで明らかな相乗効果を示し、増悪が抑制された。補酵素Q₁₀軟膏が、タクロリスムとの併用においても、ステロイド剤との併用と同様に相乗作用を示したことは、アトピー性皮膚炎に対する補酵素Q₁₀軟膏の相乗作用はステロイド剤に特異的な作用ではないことを示している。

ラット皮膚切創治癒試験

12週齢のSDラット（雄）を毛刈りの後、体重が平均化するように群10匹に分け、試験に供した。ジエチルエーテル麻酔下で正中線に切創を作製した。切開部の3ヶ所をミヘル縫合し、1%酸化型補酵素Q₁₀軟膏および1%還元型補酵素Q₁₀軟膏を0.2g/日で4日間塗布した。対照群としては、無塗布群と軟膏基剤を同様に塗布した軟膏基剤群を設けた。切創作製3日後にミヘルを除去し、4日後にジエチルエーテル過麻酔で安楽死させた後、切創部の周辺の皮膚を剥離して皮膚切片を作製した。皮膚切片の張力を引張試験器で測定した。

その結果、酸化型補酵素Q₁₀および還元型補酵素Q₁₀に皮膚修復力の促進効果が認められた。

(実施例6)

軟膏中の還元型補酵素Q₁₀の酸化安定性評価

還元型補酵素Q₁₀軟膏の酸化安定性を評価した。軟膏基剤はPEG1500、親水軟膏、吸水軟膏、および単軟膏を用いた。PEG1500は和光純薬の製品を、親水軟膏、吸水軟膏、単軟膏はそれぞれ日本薬局方品を用いた。それぞれの基剤と還元型補酵素Q₁₀を実施例1と同様にして軟膏を作製した。作製した還元型補酵素Q₁₀軟膏を23°Cで2週間空气中あるいは容器内を窒素置換して保存し、軟膏中の補酵素Q₁₀の還元型の割合をHPLCにて測定した。その結果を表5に示した。

表 5

基剤	濃度 (%) *1	還元型補酵素Q ₁₀ 比率 (%) *2		
		4 °C空気	23 °C空気	23 °C窒素
PEG 1500	1	87.5	56.4	62.3
PEG 1500	10	92.5	94.4	93.6
親水軟膏	1	—	75.1	79.3
吸水軟膏	1	—	29.8	5.3
単軟膏	1	—	83.9	83.6

平均値、n = 2

* 1 軟膏中の補酵素Q₁₀の濃度* 2 各条件で2週間保存後の軟膏中の補酵素Q₁₀中に占める還元型
補酵素Q₁₀の割合

— : 未試験

単軟膏および親水軟膏を基剤として作製した還元型補酵素Q₁₀軟膏では、保存2週間後で補酵素Q₁₀の約80%が還元型を維持していたが、PEG 1500および吸水軟膏を基剤とした軟膏では、還元型はそれぞれ60%と30%しか残っていなかった。また、軟膏中の還元型補酵素Q₁₀の酸化安定性に関しては保存容器中の窒素置換による保護効果は見られなかった。また、PEG 1500を基剤とした軟膏を4°Cで冷蔵保存した場合は、2週間安定であった。また、軟膏中の還元型補酵素Q₁₀の濃度依存性を評価したところ、1%に比較して10%が安定性が高く、高濃度がより安定であることが判った。

(製剤例 1)

補酵素Q₁₀を含有する親水軟膏を既知の方法により以下の組成で作製した。

20 親水軟膏	99.000 重量%
補酵素Q ₁₀	1.000 重量%

(製剤例 2)

補酵素Q₁₀を含有するW/Oクリームを既知の方法により以下の組成で作製した。

5	グリセロールソルビタン脂肪酸エステル	6.000 重量%
	微晶性ワックス	1.000 重量%
	オリーブオイル	3.000 重量%
	流動パラフィン	19.000 重量%
	ステアリン酸マグネシウム	1.000 重量%
10	プロピレングリコール	3.700 重量%
	硫酸マグネシウム(Mg SO ₄ · 7 H ₂ O)	0.700 重量%
	補酵素Q ₁₀	1.000 重量%
	脱水化塩	100.000 重量%に

15 (製剤例 3)

補酵素Q₁₀を含有するW/O乳化物を既知の方法により以下の組成で作製した。

	ポリオキシエチレングリセロールソルビタン	
20	脂肪酸エステル	3.600 重量%
	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル	1.400 重量%
	セテアリルアルコール	2.000 重量%
	鉱油、G P 9	20.000 重量%
	パラベン混合物	適宜
	硫酸マグネシウム(Mg SO ₄ · 7 H ₂ O)	0.700 重量%
25	補酵素Q ₁₀	1.000 重量%
	塩化カルシウム(CaCl ₂)	0.85 重量%
	脱水化塩	100.000 重量%に

(製剤例 4)

補酵素Q₁₀を含有するW/Oローションを既知の方法により以下の組成で作製した。

	グリセロールソルビタン脂肪酸エステル	1. 300 重量%
5	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル	3. 700 重量%
	中性油	6. 000 重量%
	流動パラフィン、G P 9	14. 000 重量%
	プロピレングリコール	3. 800 重量%
	硫酸マグネシウム(Mg SO ₄ · 7 H ₂ O)	0. 700 重量%
10	リポン酸	1. 500 重量%
	補酵素Q ₁₀	1. 000 重量%
	脱塩化水	100. 000 重量%に

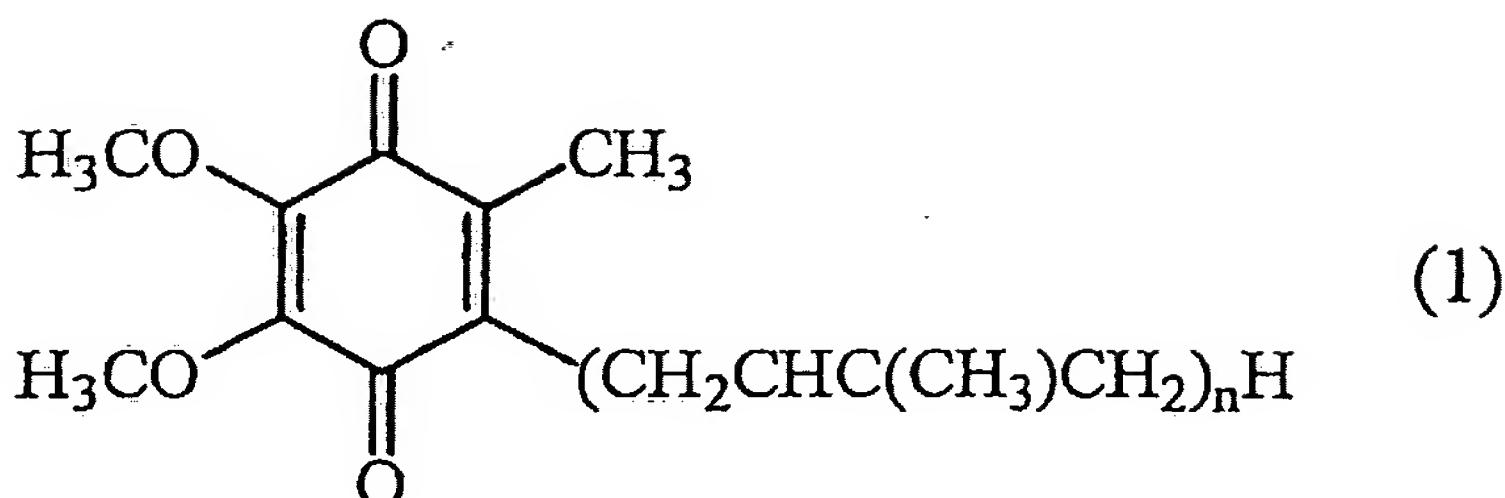
産業上の利用の可能性

15 本発明の組成物は上述の構成よりなるもので、補酵素Q₁₀の経皮吸収性に優れており、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患および皮膚のヘルスケアに対して優れた効果を発揮する。

請求の範囲

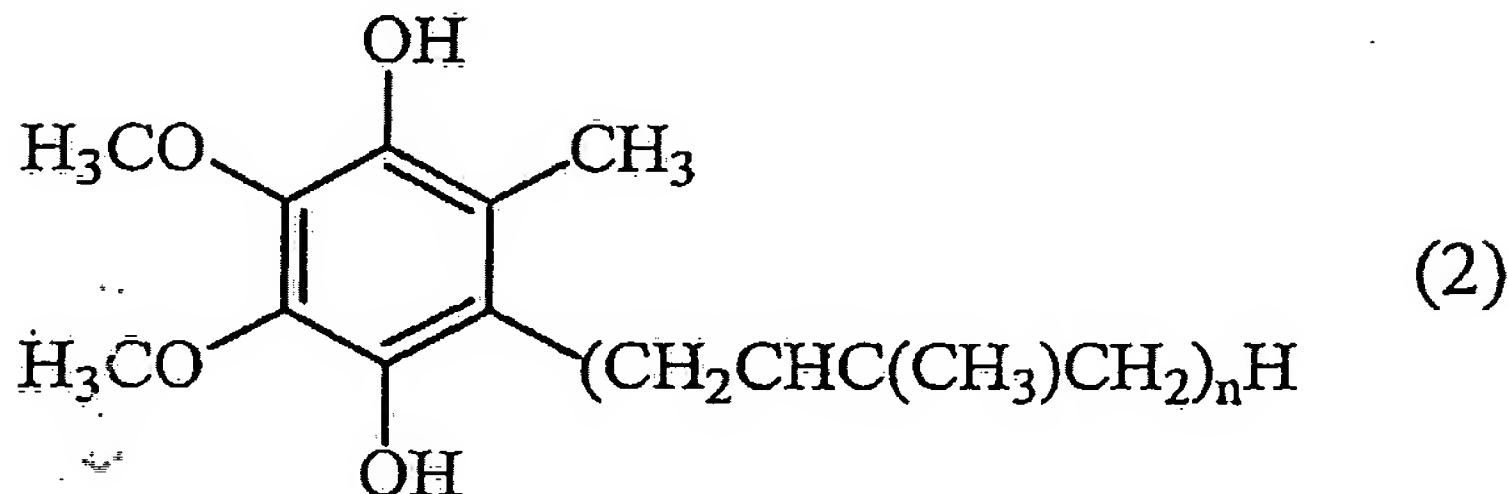
1. 下記式 (1)

5



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Q、及び／又は、下記式(2)

15



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とする皮膚用組成物であって、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.01から9.9重量%であることを特徴とする皮膚用組成物。

20 2. 式(1)で表される酸化型補酵素Qと式(2)で表される還元型補酵素Qの合計量のうち前記還元型補酵素Qの割合が20重量%以上である請求の範囲第1項記載の皮膚用組成物。

25 3. 式(1)で表される酸化型補酵素Qと式(2)で表される還元型補酵素Qの合計量のうち前記還元型補酵素Qの割合が40重量%以上である請求の範囲第2項記載の皮膚用組成物。

4. 式(1)で表される酸化型補酵素Qと式(2)で表される還元型補酵素Q

の合計量のうち前記還元型補酵素Qの割合が95重量%以下である請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物。

5. 式(2)で表される還元型補酵素Qを含まず、式(1)で表される酸化型
5 補酵素Qを含む請求の範囲第1項に記載の皮膚用組成物。

6. 一般式(1)で表される酸化型補酵素Qが酸化型補酵素Q₁₀であり、一般式(2)で表される還元型補酵素Qが還元型補酵素Q₁₀である請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物。

10

7. 人に適用するための請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物。

15

8. ペット、家畜及び／又は鳥に適用するための請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物。

9. 犬及び／又は猫に適用するための請求の範囲第8項に記載の皮膚用組成物。

10. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物からなる皮
20 膚疾患治療用組成物。

11. 皮膚疾患が、アトピー性皮膚炎、褥瘡、創傷、火傷、乾癬、かぶれ、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、貨幣状湿疹、主婦湿疹、日光皮膚炎、皮膚搔痒症、痒疹、薬疹、扁平苔癬、毛孔性紅色粋糠症、ジベル薔薇色粋糠症、紅斑症、紅皮症、創傷、水虫及び皮膚潰瘍からなる群より選択される少なくとも1種である請求の範囲第10項に記載の皮膚疾患治療用組成物。

12. さらに、式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還

元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療成分を含有する請求の範囲第10又は11項記載の皮膚疾患治療用組成物。

13. 式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療成分が、式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外のアトピー性皮膚炎治療薬である請求の範囲第12項記載の皮膚疾患治療用組成物。

14. 式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外のアトピー性皮膚炎治療薬が、ステロイド剤又はタクロリスムである請求の範囲第13項記載の皮膚疾患治療用組成物。

15. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物からなる化粧用組成物。

16. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物からなる、皮膚のヘルスケア用組成物。

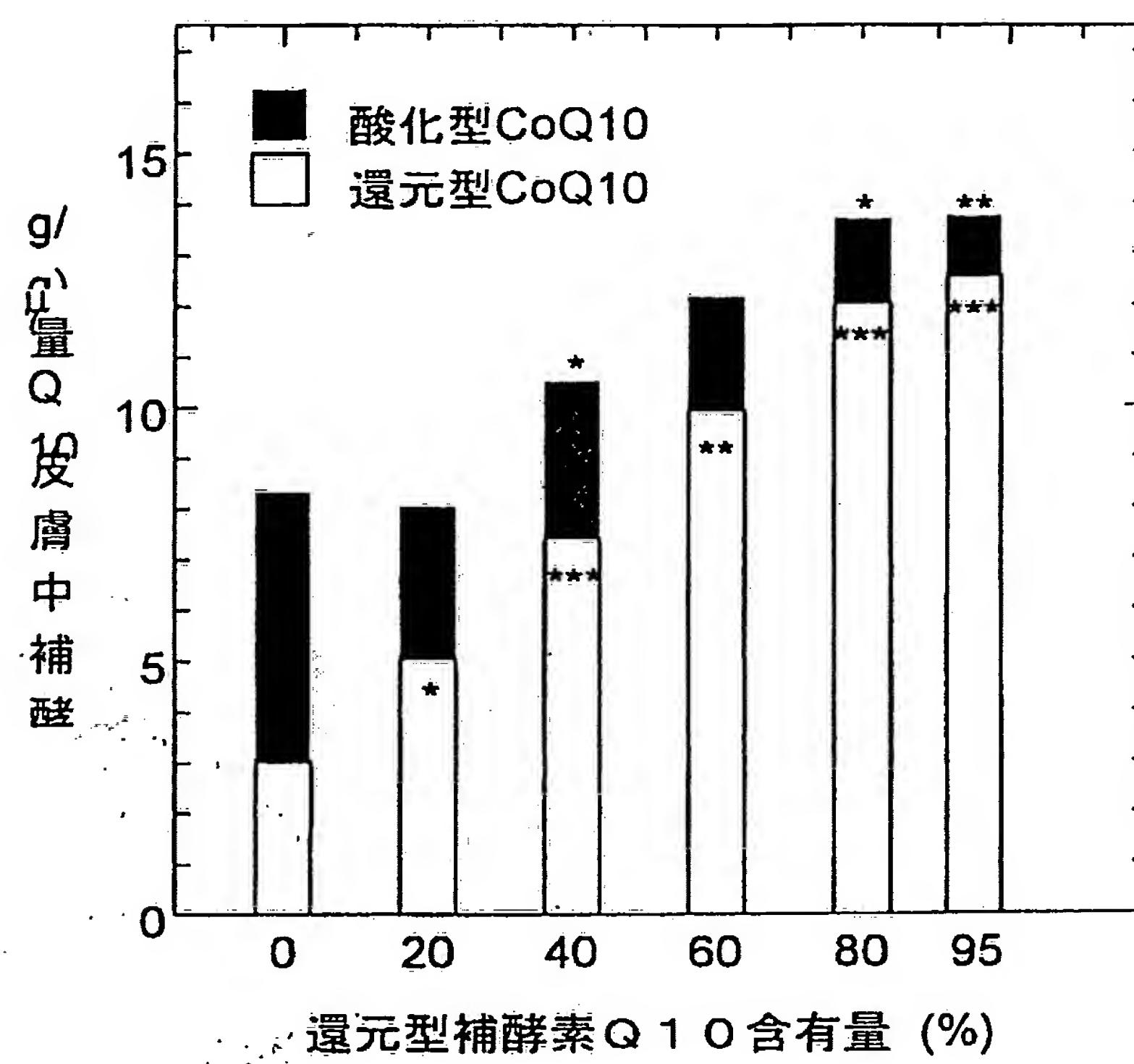
17. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項に記載の皮膚用組成物からなる入浴剤組成物。

18. 請求の範囲第10～14項のいずれか1項に記載の皮膚疾患治療用組成物を、皮膚疾患を患う患者に適用することを特徴とする、皮膚疾患の治療方法。

19. 請求の範囲第10～14項のいずれか1項に記載の皮膚疾患治療用組成物と、式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の皮膚疾患治療薬を、皮膚疾患を患う患者に、並行して適用することを特徴とする、皮膚疾患の治療方法。

1/1

図 1



* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ 、Student's t-test, one-sided